

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平10-53526

(43)公開日 平成10年(1998)2月24日

(51)Int.Cl. ⁶	識別記号	府内整理番号	F I	技術表示箇所
A 61 K 31/51	ADD		A 61 K 31/51	ADD
	AAM			AAM
	AAN			AAN
31/12	AGA		31/12	AGA
// (A 61 K 31/51				

審査請求 未請求 請求項の数 5 OL (全 4 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願平9-139573	(71)出願人	000002934 武田薬品工業株式会社 大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号
(22)出願日	平成9年(1997)5月29日	(72)発明者	渡辺 正純 兵庫県川西市清和台西2丁目4番地の54
(31)優先権主張番号	特願平8-139902	(72)発明者	草野 和裕 東京都三鷹市上連雀5丁目27番28号
(32)優先日	平8(1996)6月3日	(72)発明者	川合 審治 大阪府三島郡島本町東大寺三丁目19番7号
(33)優先権主張国	日本 (JP)	(74)代理人	弁理士 朝日奈 忠夫 (外1名)

(54)【発明の名称】 医薬組成物

(57)【要約】

【課題】ビタミンB₁誘導体またはその塩の血中持続性の改善。

【解決手段】ビタミンB₁誘導体またはその塩にイデベノンを配合した。

【特許請求の範囲】

【請求項1】ビタミンB₁誘導体またはその塩とイデベノンとを含有する、ビタミンB₁誘導体またはその塩の血中持続性の改善された医薬組成物。

【請求項2】ビタミンB₁依存性酵素活性低下に基づく神経症状改善剤である請求項1記載の医薬組成物。

【請求項3】ビタミンB₁誘導体の塩が塩酸フルスルチアミンである請求項2記載の神経症状改善剤。

【請求項4】神経症状がアルツハイマー病に起因するものである請求項2記載の神経症状改善剤。

【請求項5】ビタミンB₁誘導体またはその塩の神経症状改善作用増強のためのイデベノンの用途。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明はビタミンB₁依存性酵素活性低下に基づく各種神経症状、例えばチアミン欠乏症やアルコール中毒により起こるウエルニッケーコルサコフ症候群などの症状改善に有用なビタミンB₁誘導体とイデベノンとを含む医薬組成物に関する。

【0002】

【従来の技術】アルツハイマー病(AD)患者は脳組織や末梢組織のビタミンB₁依存性の酵素が著しく低下することが知られている(佐藤、ビタミン、69、591(1995))。α-ケトグルタル酸デヒドロゲナーゼ、トランスケトラーゼ活性の著しい低下が観察されている。ビルビン酸デヒドロゲナーゼ活性もまたAD患者の脳の前頭葉、尾状核で有意に低下しており、ADの精神症状の改善を期待してビタミンB₁の大量投与が検討されている。さらに、AD患者のヘキソキナーゼ活性の低下、乳酸脱水素酵素活性の低下、大脳のグルコース代謝障害、ATP産生量の低下などが報告されている。また、アルコール中毒による神経障害ウエルニッケーコルサコフ症候群において、ビタミンB₁の欠乏が認められ、ビタミンB₁の非経口投与が行われている。ビタミンB₁の誘導体である塩酸フルスルチアミンを大脳皮質壊死症による運動失調、痙攣、起立困難など中枢神経障害のウシに静注すると、神経症状が回復することが認められている。一方、イデベノンは、特開昭56-97223、特公昭62-3134等に記載の公知化合物であり免疫促進作用、脳をはじめとする生体内の組織代謝賦活作用を有し、脳梗塞後遺症、脳出血後遺症に伴う慢性脳循環障害による意欲低下、情緒障害の改善薬として知られている。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】ビタミンB₁の消化管よりの吸収は満足できるものではなく、また経口投与した塩酸フルスルチアミン(塩酸TTFD)などビタミンB₁の誘導体が消化管より効率よく吸収されることはよく知られているが、血流に入った塩酸TTFDなどビタミンB₁の誘導体は速やかにビタミンB₁に変換される

か、または、ジセチアミンなどのようにビタミンB₁活性のない誘導体さらにその代謝産物に変換されて排泄されるなどして、必ずしも標的組織に効率良く分配されるものではない。低下したビタミンB₁依存性の酵素活性を回復することにより、脳組織や末梢組織の障害を改善するため、標的組織に効率よく移行するビタミンB₁剤が求められている。

【0004】

【課題を解決するための手段】塩酸TTFDなどビタミンB₁誘導体の血中持続性をたかめる配合剤はビタミンB₁の標的組織への移行性を高めることが期待される。そこで、塩酸TTFD未変化体の血中持続性に及ぼす各種薬物の効果を検討した結果、イデベノンがヒト血液中における塩酸TTFDの安定性を高めビタミンB₁への変換を抑制することを見だし、さらに検討を重ねて本発明を完成した。すなわち本発明は(i)ビタミンB₁誘導体またはその塩とイデベノンとを含有する、ビタミンB₁誘導体またはその塩の血中持続性の改善された医薬組成物、および(ii)ビタミンB₁誘導体またはその塩の神経症状改善作用増強のためのイデベノンの用途である。脳代謝賦活性イデベノンはミトコンドリアにおける酸化酵素活性を賦活し、グルコース代謝を亢進、ATPの産生を高め、乳酸の増加を抑制するなどエネルギー代謝障害の改善や、過酸化脂質の生成を抑制するなどにより脳血管障害の後遺症などの神経症状を改善することが知られている。イデベノンは、例えば、特開昭51-128932、特開昭63-264436、特開昭56-7734、特開昭56-147746などに記載の方法又はそれに準じる方法により製造することができる。ビタミンB₁誘導体、例えば塩酸TTFDにイデベノンを配合することにより塩酸TTFDの血中持続が改善され、塩酸TTFDは血流からより効率よく組織に移行し、標的組織に到達後、グルタチオンなどのSH化合物で還元されてビタミンB₁となりビタミンB₁依存性酵素を活性化するとともに配合したイデベノンがミトコンドリア酸化酵素を活性化してグルコース解糖系をこう亢進して相乗的に生体のエネルギー産生能を高めることにより、各種神経症状を改善することが出来る。

【0005】本発明で使用できるビタミンB₁誘導体又はその塩としては、例えば、チオール型チアミン誘導体、例えば、ジスルフィド誘導体[チアミンジスルフィド(TDS)、プロスルチアミン(TPD)、フルスルチアミン(TTFD)、オクトチアミン(TATD)、ビスベンチアミン(BTDS)]、S-アシル誘導体[ビスイブチアミン(DBT)、ベンフォチアミン(BTMP)、ジセチアミン(DCET)、シコチアミン(CCT)]又はそれらの塩(例えば、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩など)が含まれる。好ましいビタミンB₁誘導体にはプロスルチアミン(TPD)、塩酸フルスルチアミン(塩酸TTFD)などがあげられる。本発明で用

いる、イデベノン及びビタミンB₁誘導体は、ともに医薬として従来より用いられている低毒性の成分であるので、本発明組成物は、安全にヒト、ウシ、ウマ、サル、イヌ、ネコなどの哺乳動物に投与することができる。本発明の有効成分であるビタミンB₁誘導体またはその塩とイデベノンの投与量は、性別、年齢、症状の程度などに応じて選択できる。ビタミンB₁誘導体またはその塩の投与量（塩の場合には誘導体に換算して）は、例えば、成人1日当たり1～300mg、好ましくは5～200mg、さらに好ましくは10～100mgである。イデベノンの投与量は、例えば、成人1日当たり5～300mg、好ましくは30～300mg程度である。なお、ビタミンB₁誘導体またはその塩およびイデベノンは、上記1日量を一度に投与してもよく、複数回に分けて投与してもよい。複数回に分けて投与する場合、一回当たりの投与量は、例えば、ビタミンB₁誘導体またはその塩は1～100mg、好ましくは5～100mg程度、イデベノンは0.5～500mg、好ましくは1～200mg、さらに好ましくは10～100mg程度である。

【0006】本発明は、前記ビタミンB₁誘導体またはその塩とイデベノンの組み合わせに特徴を有し、消化管から吸収されたビタミンB₁誘導体またはその塩が血流中のSH化合物などによって還元されてチアミンに変換されるのを抑制して、神経組織など標的組織への移行を高めることにある。配合するイデベノンとビタミンB₁誘導体またはその塩の割合は、例えば、ビタミンB₁誘導体またはその塩1～500重量部、好ましくは5～300重量部、さらに好ましくは5～100重量部程度であり、イデベノンは1～500重量部、好ましくは10～300重量部程度である。本発明の医薬組成物は、そのまま、あるいは、医薬で慣用される担体成分等とともに経口的又は非経口的に投与することができる。本発明の形態は特に制限されず、例えば、錠剤、顆粒剤、細粒剤、丸剤、散剤、カプセル剤（硬カプセル剤及び軟カプセル剤を含む）、トローチ剤、チュアブル剤等の経口固形製剤、エリキシル剤、シロップ剤などの経口液剤であってもよい。また、注射剤など静脈内投与製剤や坐剤などの非経口投与剤であってもよい。さらには、ドリンク剤などの飲用剤であってもよい。製剤の調製には、製剤の種類に応じて慣用の担体成分、例えば固形成分においては、賦形剤、結合剤、滑沢剤、崩壊剤、界面活性剤などを使用でき、液剤においては、溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、無痛化剤などが使用できる。また、必要に応じて、保存剤、防腐剤、抗酸化剤を使用できるほか、各種製剤で慣用されている充填剤、增量剤、保湿剤、可溶化剤、乳化剤、分散剤、増粘剤、可塑剤、吸着剤、香料、着色剤、燐味燐臭剤、甘味剤などを用いてもよい。前記賦形剤としては、例えば乳糖、白糖、D-マンニトール、デンプン、結晶セルロース、軽

（処方） 成人1日服用量（2錠中）

質無水ケイ酸などが挙げられる。結合剤としては、例えば結晶セルロース、結晶セルロース・カルボキシメチルセルロースナトリウム（カルメロースナトリウム）、白糖、D-マンニトール、デキストリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、アラビアゴムなどが挙げられる。滑沢剤としては、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカなどが挙げられる。崩壊剤としては、例えばデンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム（カルメロースカルシウム）、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシスターーナトリウムなどが挙げられる。界面活性剤としてはポリソルベート80、ソルビタンモノステアレートなどが挙げられる。【0007】溶剤としては、例えば注射用水、アルコール、プロピレンジリコール、マクロゴール、ゴマ油、トウモロコシ油などが例示され、溶解補助剤としては、例えばエタノール、ポリエチレンジリコール、プロピレンジリコール、D-マンニトール、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウムなどが挙げられる。懸濁化剤としては、例えばステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、レシチン、モノステアリン酸グリセリンなどの界面活性剤、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースなどの親水性高分子などが例示できる。等張化剤としては、例えば塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトールなどが挙げられる。緩衝剤としては、例えばリン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩などの緩衝液などが挙げられる。無痛化剤の好適な例としては、例えばベンジルアルコールなどが挙げられる。保存剤としては、例えば亜硫酸水素ナトリウムなどが挙げられる。防腐剤としては、例えばバラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸などが挙げられる。抗酸化剤としては、例えば亜硫酸塩、アスコルビン酸などが挙げられる。本発明の医薬組成物の製造にあたっては、製剤の形態に応じて、たとえば、混和、練合、造粒、打錠、コーティング、滅菌処理、乳化などの慣用の方法が採用できる。通常、製剤の製造は、日本薬局方製剤総則の各項に記載の方法又はそれに準じる方法に従って行うことができる。

【0008】

【発明の実施の形態】以下に、実施例および試験例に基づいて本発明をより詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

【実施例】

実施例1

[素錠]

塩酸フルスルチアミン	30mg
イデベノン	90mg
乳糖	141mg
デンブン	58mg
ヒドロキシプロピルセルロース	10mg
ステアリン酸マグネシウム	1mg
合計	330mg

[フィルムコーティング錠]

素錠	330mg
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	11.6mg
マクロゴール	2mg
酸化チタン	2.4mg
合計	346mg

上記成分および分量をとり、日本薬局方製剤総則、錠剤の項に準じてフィルムコーティング錠を製造する。

【0009】試験例1

ヒト全血0.2mlにTTFD 25ngを添加し、さらにイデベノン75ngを添加あるいは無添加後攪拌し、各時間

毎に10%トリクロロ酢酸(TCA)を加え除蛋白した後、ポストラベル チオクロム蛍光法¹⁾を改良して高速液体クロマトグラフィー(HPLC)で上清中に残存するTTFDを定量し、次の結果を得た。

【表1】

薬剤成分	添加量(ng)	TTFD残存率(%)		
		0 min	5 min	10 min
TTFD	25	14	1.7	-*
イデベノン	-			
TTFD	25	35	14	11
イデベノン	75			

* TTFDの測定下限 1ng/ml以下

1) 木村美恵子、ビタミン、63、15-24(1989)

【0010】

【発明の効果】ビタミンB₁誘導体またはその塩およびイデベノンとを組み合わせて含有する本発明の医薬組成

物は、ビタミンB₁誘導体またはその塩の血中持続性を高め、組織移行性に優れているためビタミンB₁依存性酵素活性低下に基づく各種神経症状、例えばチアミン欠乏症やウエルニッケーコルサコフ症候群など、あるいはアルツハイマー病に起因する神経症状などの症状改善に有用である。

フロントページの続き

(51) Int.CI.6

A 61 K 31:12)

識別記号 庁内整理番号

F I

技術表示箇所